



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.14 (2019/07/11)

目 次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 特定の不眠症治療薬(処方箋薬)の使用に伴う睡眠時遊行症等により重篤な損傷を負うリスクについてFDAが新たな枠組み警告を追加.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年4月8～11日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル.....6
 - 直接作用型経口抗凝固薬—抗リン脂質抗体症候群患者での血栓症再発.....7
 - Modafinil—先天性異常を含む胎児のアウトカム.....8
 - 選択的セロトニン再取り込み阻害薬—fluconazoleとの薬物相互作用.....9

【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 11, June 2019
 - 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):抗リン脂質抗体症候群患者で血栓イベント再発のリスクが上昇.....11

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.17(2019) No.14(07/11) R01

【米FDA】

- 特定の不眠症治療薬(処方箋薬)の使用に伴う睡眠時遊行症等により重篤な損傷を負うリスクについてFDAが新たな枠組み警告を追加

FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines

Drug Safety Communication

通知日:2019/04/30

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

<https://www.fda.gov/media/123819/download>

(抜粋)

◇要約

FDAは、よく用いられている特定の不眠症治療薬(処方箋薬)の使用に伴い、睡眠時にさまざまな行動(睡眠時遊行症^A、夢遊運転、十分覚醒していない状態でのその他の行動)が起こり、まれではあるが重篤な損傷が生じていることに注意喚起する。これらの睡眠時異常行動^Bにより、死に至った場合もある。Eszopiclone ([‘Lunesta’]), zaleplon ([‘Sonata’]), および zolpidem ([‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Intermezzo’], [‘Zolpimist’])では、他の不眠症治療薬(処方箋薬)に比べ、これらの行動が起こる頻度が高いように見える。

そのためFDAは、これらの医薬品の製品情報^Cおよび患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)^Dに、「枠組み警告」(FDAの最も強い警告)を追加するよう求めている。また、これまでにeszopiclone, zaleplon, またはzolpidemの使用に伴い、睡眠時異常行動のエピソードが発現したことがある患者での使用を避けるため、禁忌とするよう求めている。

◇背景

睡眠時異常行動の既往のある/なしにかかわらず、最低推奨用量であっても、睡眠時異常行動による重篤な損傷や死亡が起きており、これらの行動は1回だけの服用でも起こる可能性がある。これらの医薬品と共に、アルコール、または鎮静作用のある中枢神経系抑制薬(精神安定薬、オピオイド系薬、抗不安薬など)を摂取するしないにかかわらず、睡眠時異常行動は起こり得る。

Eszopiclone, zaleplon, およびzolpidemは、入眠障害あるいは中途覚醒の症状のある成人での

^A sleepwalking: 夢遊症とも呼ばれる。(訳注)

^B complex sleep behaviors

^C FDAの製品情報が検索できるサイト: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

^D Medication Guideが検索できるサイト:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>

不眠症の治療に用いられる医薬品である。これらは催眠鎮静薬のクラスに属し、承認・上市されてから長年経っている。このクラスの不眠症治療薬^Eは、脳の活動を抑えることで眠気を促すよう働く。質の高い睡眠は心身の健康に良い効果をもたらす。

FDAは、特定の不眠症治療薬の使用に関わる安全性情報を、2013年1月^F、2013年5月^G、および2014年5月^Hにも通知している。

2018年に米国の院外の小売り薬局では、推定で、zolpidemは2,660万件、eszopicloneは270万件、zaleplonは60万件処方・調剤された。また患者数では、同年に推定で、zolpidemは計510万人、eszopicloneは計60万人、zaleplonは計20万人の患者に処方・調剤された^I。

◇医療従事者向け勧告

医療従事者は、これまでにeszopiclone、zaleplon、またはzolpidemの使用後に睡眠時異常行動が発現したことがある患者には、これらを処方すべきではない。医療従事者はすべての患者に対し、まれではあるが、これらの不眠症治療薬の使用により引き起こされた行動が重篤な損傷や死亡に至っていることを知らせるべきである。睡眠時異常行動のエピソードが発現した場合、これらの医薬品の使用を中止するよう予め患者に伝えておくこと。

◇患者向け勧告

不眠症治療薬の使用中に十分覚醒していない状態でさまざまな行動をする、あるいは自らの行動を覚えていないなどの睡眠時異常行動が発現した場合には、患者は不眠症治療薬の使用を直ちに中止して担当医の診察を受けるべきである。

◇データの要約

FDAは、1992年12月16日～2018年2月27日のFDA有害事象報告システム (FAERS) ^I データベースから、不眠症治療薬のeszopiclone、zaleplon、またはzolpidemの使用後に重篤な損傷や死亡に至った睡眠時異常行動の報告を62例特定し、また1992年12月16日～2018年3月13日の医学論文¹⁻⁵からさらに4例の報告を見出した。計66例のうち、20例は致命的転帰に至ったと報告されていた。46例は重篤な非致死性損傷を報告していたが、これらの患者の多くは、睡眠時異常行動が

^E Z薬 (Z-drug) とも呼ばれる。(訳注)

^F <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404172106/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.03 (2013/01/31) R02

「Zolpidem含有製品[‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Eduar’], [‘Zolpimist’]: 翌朝の活動障害リスクのため

FDAが推奨用量を減量するよう要求」参照。 <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/03130131.pdf>

^G <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.13 (2013/06/20) R01

「Zolpidem含有製品: 新たな推奨用量, および徐放性製剤服用翌日の活動障害に関する添付文書改訂」参照。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/13130620.pdf>

^H <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm397260.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.13 (2014/06/19) R02

「Eszopiclone: 服用翌日の活動障害に関する警告と推奨用量の減量」参照。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/13140619.pdf>

^I FDA Adverse Event Reporting System

発現したことを覚えていなかった。これらの不眠症治療薬が睡眠時異常行動を引き起こす機序はまだ完全には解明されていない。

これらの症例では、睡眠時異常行動のエピソードが1つ以上報告されており、また1つ以上の有害事象が報告されていた。この有害事象には、頭蓋内出血、脊椎骨折、股関節部骨折などの重篤な損傷を伴う転倒(22例)が含まれていた。他の有害事象として、自傷行為(7例)、転倒による死亡(6例)、偶発的過量投与(5例)、低体温(5例)、自殺企図(5例)、自殺既遂(4例)、自動車衝突事故による死亡(4例)、銃創(3例)、一酸化炭素中毒(2例)、溺死もしくは溺水(2例)、熱傷(2例)、殺人(1例)が報告されていた。

これらの患者のほとんど(61例)は、睡眠時異常行動の発現時にzolpidemを使用していたと報告している。残りの患者は、eszopiclone(3例)、またはzaleplon(2例)を使用していた。これらのデータは、zolpidemがeszopicloneおよびzaleplonに比べて処方・調剤件数が多いという事実と一貫性がある。

文献および関連資料

- 1) Chopra A, Selim B, Silber MH, Krahn L. Para-Suicidal Amnestic Behavior Associated with Chronic Zolpidem Use: Implications for Patient Safety. *Psychosomatics*. 2013;54(5):498-501.
- 2) Das P, Dutt T. A veteran who is suicidal while sleeping. *Current Psychiatry*. 2017;16(4):43-49.
- 3) Gibson CE, Caplan JP. Zolpidem-Associated Parasomnia with Serious Self-Injury: A shot in the Dark. *Psychosomatics*. 2011;(52(1):88-91.
- 4) Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(8):927-928.
- 5) Polasek TM, vidya P, Yolande L. Serious adverse drug reactions to zolpidem: does impaired metabolic clearance and concurrent SSRI/SNRI use increase risk? *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2016;46(2):139-142.
- 6) IQVIA National Prescription Audit™ (NPA) and Total Patient Tracker™ (TPT) Databases. Year 2018. Data Extracted February 2019.

関連情報

・FDAの不眠症治療薬(催眠鎮静薬)関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sleep-disorder-sedative-hypnotic-drug-information>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.13 (2014/06/19) R02

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/13140619.pdf> (eszopiclone関連)

【カナダHealth Canada】Vol.7 No.23 (2009/11/12) R04

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/23091112.pdf>

【EU EMA】Vol.12 No.07 (2014/03/26) R04

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/07140326.pdf>

Vol.11 No.18 (2013/08/29) R03

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/18130829.pdf>

【カナダHealth Canada】Vol.12 No.03 (2014/01/30) R04

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/03140130.pdf>

【米FDA】Vol.11 No.13 (2013/06/20) R01

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/13130620.pdf>

【豪TGA】Vol.10 No.14 (2012/07/05) R07

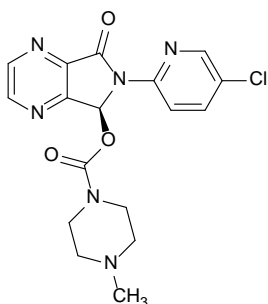
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/14120705.pdf> (以上zolpidem関連)

薬剤情報

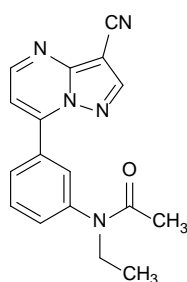
◎Eszopiclone〔エスゾピクロン, ω_1 (BZD₁) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Zaleplon〔ザレプロン, ω_1 (BZD₁) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕海外: 発売済

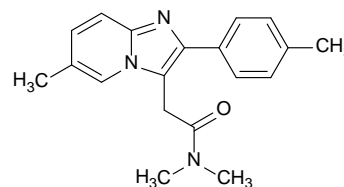
◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP), ω_1 (BZD₁) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Eszopiclone



Zaleplon



Zolpidem

Vol.17(2019) No.14(07/11) R02

【 EU EMA 】

- 2019年4月8～11日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(直接作用型経口抗凝固薬, Modafinil, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

PRAC recommendations on signals adopted at the 8-11 April 2019 PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/05/06

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf

本記事は、2019年4月8～11日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^Eでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2019年4月23～26日)で承認が得られており、それに応じてMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation) はCHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:

Questions and Answers on signal management

https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product (中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product (各国審査方式で承認された医薬品)

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. 直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC)^H: apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban (いずれも CAP)^{*1,*2}

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 抗リン脂質抗体症候群患者での血栓症再発

PRACは、文献、臨床試験、および市販後症例報告から得られたすべてのエビデンスを検討した結果、rivaroxaban, apixaban, edoxaban, およびdabigatran etexilate〔すべて直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC)〕のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^I(rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran etexilate)

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, およびdabigatran etexilateのSmPC^Jの“Special warnings and precautions for use” (特別な警告および使用上の注意)の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

抗リン脂質抗体症候群の患者

直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran etexilate) は、血栓症の既往があり、かつ抗リン脂質抗体症候群と診断されている患者では推奨されない。特に、トリプルポジティブ (ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、および抗β2グリコプロテインI抗体の3つの検査項目すべてが陽性) の患者では、DOACによる治療は、ビタミンK拮抗薬による治療に比べ、血栓イベントの再発率の上昇に関連する可能性がある。

RivaroxabanのSmPCの“Pharmacodynamic properties” (薬力学的特性)の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

高リスクのトリプルポジティブの抗リン脂質抗体症候群患者

医師主導の無作為化オープンラベル多施設共同試験 (エンドポイント判定のみ盲検化) で、血栓症の既往があり、抗リン脂質抗体症候群の診断を受けており、かつ血栓塞栓イベントのリスクの高い (ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、および抗β2グリコプロテインI抗体の3つの検査項目すべてが陽性) 患者において、rivaroxabanがwarfarinと比較

^G 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略した。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H direct-acting oral anticoagulant

^I 患者向け添付文書 (Package leaflet) もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

^J Summary of product characteristics (製品概要)

された。Rivaroxaban群の患者でイベント数が増加したため、120人の患者を登録した後、この試験は早期中止となった。平均追跡期間は569日であった。59人の患者がrivaroxaban 20 mg〔クレアチニンクリアランス(CrCl)が50 mL/min未満の患者では15 mg〕に、61人の患者がwarfarin (INR^K 2.0~3.0)に無作為に割付けられた。Rivaroxabanに無作為に割付けられた患者の12%で、血栓塞栓イベントが発現した(虚血性脳卒中4人、心筋梗塞3人)。Warfarinに無作為に割付けられた患者では、血栓塞栓イベントの報告は1例もなかった。Rivaroxaban群では4人の患者(7%)、warfarin群では2人の患者(3%)で大出血が起こった。

2. Modafinil (CAP 以外)^{*3}

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:先天性異常を含む胎児のアウトカムを評価(米国での単一の観察研究による)

Modafinil含有医薬品のすべてのMAHは、PRAC勧告から2カ月以内に、製品情報改訂のための変更(variation)を提出すべきである。

◇製品情報改訂に関する勧告内容¹

SmPCの“Fertility, pregnancy and lactation”(受胎、妊娠、および授乳)の項を以下のように改訂する(下線部は追加部分、取り消し線は削除部分)。

~~妊婦でのmodafinilの使用に関するデータは限られている。~~

妊娠レジストリおよび自発報告から得られた、ヒトでの限られた使用経験によれば、modafinilを妊娠中に使用した場合、先天奇形を引き起こす疑いがある。

動物を用いた試験で生殖毒性が示されている。

~~妊娠中の女性、または効果的な避妊法を使用していない妊娠可能な女性でのmodafinilの使用は推奨されない。~~

Modafinilは妊娠中に使用すべきではない。

妊娠可能な女性は、効果的な避妊法を使用すべきである。Modafinilは経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があるため、他の避妊法を追加する必要がある。

^K international normalised ratio (国際標準比) (訳注)

3. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)^L: citalopram, escitalopram (いずれも CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: fluconazoleとの薬物相互作用

MAHから提出された追加データから, citalopram/escitalopramとfluconazoleとの薬物相互作用(臨床的に重要な影響を及ぼす)に関する新たなエビデンスは示されていないことをPRACはみとめた。Citalopram/escitalopramが非常に広範に使用されているのに対して, 相互作用が疑われる症例はごく少数見出されたのみであった。とはいえ, fluconazoleはCYP2C19を強力に阻害し, CYP3A4を中等度に阻害する作用をもつ。いずれのアイソザイムもcitalopram/escitalopramの代謝に関わっている。したがって, 薬物動態学的(PK)^M相互作用の機序に関する理論的根拠があることから, 製品情報の改訂が必要である。PRACは, citalopram/escitalopram含有医薬品のMAHに対し, 製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容¹

SmPCの“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”(他の医薬品との相互作用およびそれ以外の相互作用)の項を以下のように改訂する(下線部が追加部分)。

したがって, CYP2C19を阻害する作用のある医薬品(omeprazole, esomeprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidineなど)やcimetidineとの併用は, 慎重に行うべきである。併用治療中は, 副作用のモニタリングにもとづき, citalopram/escitalopramの減量が必要になる場合がある。

参考情報

*1: 英MHRAは2019年6月19日付の*Drug Safety Update*で, 本件に関する通知を行った。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome>

・NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R03(本号)参照。

*2: 2019年5月20日付でアイルランドの規制機関から, 本件に関する医療従事者向けレター(Direct Healthcare Professional Communication)が発行されている。

[https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---eliquis-\(apixaban\)-pradaxa-\(dabigatran-etexilate\)-lixiana-\(edoxaban\)-xarelto-\(rivaroxaban\)efc0b2697826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---eliquis-(apixaban)-pradaxa-(dabigatran-etexilate)-lixiana-(edoxaban)-xarelto-(rivaroxaban)efc0b2697826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=0)

*3: Health Canadaは2019年6月20日付のRecalls & alertsで, 本件に関する通知を行った。

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>

^L selective serotonin reuptake inhibitor

^M pharmacokinetic

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R03 (本号)

薬剤情報

◎Apixaban〔アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Dabigatran Etxilate〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Edoxaban〔エドキサバントシル酸塩水和物, Edoxaban Tosilate Hydrate, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Modafinil〔モダフィニル, ナルコレプシー治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応はナルコレプシーのみ。

◎Citalopram〔シタロプラム, SSRI〕海外:発売済

◎Escitalopram〔エスシタロプラムシュウ酸塩, Escitalopram Oxalate, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済

※ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩の活性本体を光学分割したS-エナンチオマー製剤

Vol.17(2019) No.14(07/11) R03

【 英MHRA 】

- 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):抗リン脂質抗体症候群患者で血栓イベント再発のリスクが上昇

Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): increased risk of recurrent thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome

Drug Safety Update Volume 12, Issue 11, June 2019

通知日:2019/06/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/810191/June-2019-DSU-PDF.pdf

血栓症の既往のある抗リン脂質抗体症候群患者では、rivaroxabanを使用した場合、warfarinに比べ、血栓イベントの再発リスクが上昇することが臨床試験で示された。他の直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)^Aについても、同様のリスクの上昇に関連する可能性がある。



◇医療従事者向け助言

- 抗リン脂質抗体症候群患者、特に高リスクの患者(ループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体、および抗β2グロブリンI抗体の3つの検査項目すべてが陽性である患者)では、DOACの使用は推奨されない。
- 抗リン脂質抗体症候群と診断された患者、特に高リスクの患者では、DOACによる治療の継続が適切か否か評価し、warfarinなどのビタミンK拮抗薬への切り替えを検討すること。

◇抗リン脂質抗体症候群患者での血栓イベント再発のリスク

DOACは、抗凝固作用に関連するさまざまな適応で使用されている(適応について詳しくは「背景」の項を参照)。英国で販売されているDOACは、apixaban[‘Eliquis’]^B、dabigatran etexilate[‘Pradaxa’]^C、edoxaban[‘Lixiana▼’]^D^E、およびrivaroxaban[‘Xarelto▼’]^Fである。

EUのレビューで、抗リン脂質抗体症候群患者によるDOACの使用は、ビタミンK拮抗薬に比べ、

^A direct-acting oral anticoagulant

^B <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4756/smpc>

^C <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6229/smpc>

^D ▼(black triangle)マークのついた医薬品は、強化モニタリングの対象となっている。▼マークについては、下記サイトおよびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08(2016/04/21)R03を参照:

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

^E <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6907/smpc>

^F <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc>

血栓イベントの再発率の上昇に関連する可能性がある」と結論された^G。

抗リン脂質抗体症候群患者での血栓イベントの再発リスク上昇に関するエビデンスレベルはDOACにより異なっている(下記の各医薬品に関する情報を参照)。ただ、いずれのDOACも、抗リン脂質抗体症候群の確定診断を受けた患者、特に血栓塞栓イベントのリスクが最も高い患者(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、および抗β2グロブリンI抗体の3つの検査項目すべてが陽性である患者)での有効性のエビデンスが十分示されていない。したがって、抗リン脂質抗体症候群患者でのDOACの使用は推奨されないことに注意喚起するため、これらのDOACの製品情報改訂が行われている。

◇Rivaroxabanについて

TRAPS試験^Hは、医師主導の無作為化オープンラベル多施設共同試験(エンドポイント判定のみ盲検化)である^H。血栓症の既往のある抗リン脂質抗体症候群患者で、血栓塞栓イベントのリスクの高い患者(3つの抗リン脂質抗体検査で持続的に陽性の患者)において、rivaroxabanを使用した場合の転帰をwarfarinと比較した。

同試験は、rivaroxaban群の患者で血栓塞栓イベントが増加したことから、120人の患者を登録した後に早期終了となった^I。平均追跡期間は569日であった。同試験では、59人の患者がrivaroxaban 20 mg [クレアチニンクリアランス(CrCl)が50 mL/min未満の患者では15 mg]、61人の患者がwarfarin (INR 2.0~3.0)に無作為に割付けられた。

Rivaroxabanに無作為に割付けられた患者の12%で、血栓塞栓イベントが発現した(虚血性脳卒中4人、心筋梗塞3人)。Warfarinに割付けられた患者では、血栓塞栓イベントの報告は1例もなかった。大出血イベントは、rivaroxaban群では4人の患者(7%)、warfarin群では2人の患者(3%)で起こった。死亡例の報告はなかった。

◇Apixaban, edoxaban, およびdabigatran etexilateについて

Apixaban, edoxaban, およびdabigatran etexilateに関しては、利用可能なデータがrivaroxabanに比べて限られている。というのは、抗リン脂質抗体症候群患者を対象としたこれらの医薬品の臨床試験で完了したものがないためである。しかしながら、入手したデータからは、rivaroxabanと同様、これらのDOACについても、血栓イベント再発のリスクの上昇に同じように関連する可能性があることが示唆される。

Apixabanを使用している抗リン脂質抗体症候群患者を対象として、血栓症の発生率を調査する1つの医師主導の臨床研究が進行中である(ASTRO-APS試験)^I。最終結果はまだ得られていない。

^G NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R02(本号) 参照。

^H TRAPS試験の詳細は次のサイトを参照：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157272>

^I ASTRO-APS試験の詳細は次のサイトを参照：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02295475>

◇背景

DOACは、静脈血栓塞栓症(VTE)^Jの治療および再発予防、ならびに1つ以上のリスク因子をもつ非弁膜症性心房細動患者での脳卒中および全身性塞栓症の予防を適応として承認されている。Apixaban, dabigatran etexilate, およびrivaroxabanは、人工股関節置換術または人工膝関節置換術の施行に伴うVTEの予防も適応としている。

Rivaroxabanはまた、虚血性イベントのリスクの高い、冠動脈疾患または症候性末梢動脈疾患の患者におけるアテローム血栓性イベントの予防[acetylsalicylic acid (aspirin)^Kと併用]、および心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠動脈症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの予防(acetylsalicylic acidと併用, acetylsalicylic acid + clopidogrelと併用, またはacetylsalicylic acid + ticlopidineと併用)も適応とする。

文献

- 1) Pengo V, et al. [Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome.](#) *Blood* 2018; 132: 1365–71.

関連情報

- 2019年5月6日付のEMAからの通知「2019年4月8～11日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル」
http://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf
- NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R02 (本号) 参照
- 2019年5月20日付の製造業者からの医療従事者向けレター
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d07afabed915d0a7c17e1a5/DHPC-DOAC.pdf>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R02 (本号)

薬剤情報

- ◎Apixaban [アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dabigatran Etexilate [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etexilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Edoxaban [エドキサバントシル酸塩水和物, Edoxaban Tosilate Hydrate, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^J venous thromboembolism

^K JANおよびJPの表記ではaspirin (訳注)

©Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子